

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de médecine interne

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur G. BICKEL

Anémie macrocytaire hyperchrome et cirrhose hépatique

THÈSE

**présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine**

par

HAROLD LAKIN

de

Farmingdale, N. J. (U. S. A.)

Thèse N° 2354

**Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956**

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de médecine interne

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur G. BICKEL

Anémie macrocytaire hyperchrome et cirrhose hépatique

THÈSE

**présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine**

par

HAROLD LAKIN

de

Farmingdale, N. J. (U. S. A.)

Thèse N° 2354



**Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956**

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur G. Bickel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 5 janvier 1956.

Le doyen :
Fernand CHATILLON

THÈSE N° 2354

Que Monsieur le Professeur Georges Bickel, Directeur de la Clinique universitaire de Médecine interne de Genève, trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse, et pour l'enseignement précieux qu'il nous a offert pendant nos années d'études.

Nous tenons également à adresser au Docteur Jean-Louis Roux, Chef de clinique, nos vifs remerciements pour nous avoir guidés avec tant de patiente compréhension dans l'élaboration de cette thèse.

Nous remercions très sincèrement Mademoiselle Janine Lafontaine pour l'aide précieuse et l'aimable collaboration qu'elle nous a apportées.

Dedicated to My Uncle

Dr. RUBIN EVANS

July 17, 1916-May 15, 1944

Introduction

En dehors du tableau classique de l'anémie pernicieuse, il existe des affections très disparates et des états divers dans lesquels on peut observer une image hématologique d'anémie hyperchrome macrocytaire.

On sait actuellement que ce type d'hémopathie a été décrit entre autres dans la sprue tropicale et la sprue nostras, la stéatorrhée idiopathique, la maladie coeliaque et dans certains cas d'obstruction intestinale à évolution chronique. D'autre part, divers troubles de la nutrition ainsi que la grossesse peuvent s'accompagner d'une anémie macrocytaire.

D'assez récents travaux ont adjoint à cette liste assez sommaire la cirrhose hépatique. Plusieurs auteurs tels que BOYD, COLEMAN et ROSENBERG & WALTERS ont en effet décrit au cours de cette maladie l'apparition d'une anémie macrocytaire hyperchrome.

A l'occasion d'un cas observé récemment à la Clinique universitaire de médecine interne de la Faculté de Genève (Prof. G. Bickel), nous nous sommes intéressés à ce problème et c'est le résultats de nos recherches que nous nous proposons de rapporter dans ce travail.

Observation personnelle

Madame Louise M., âgée de 55 ans, est adressée à la Clinique médicale pour misère physiologique, anorexie et hépatomégalie.

Aucune affection familiale ou héréditaire grave n'est connue de la malade, pourtant elle nous signale que plusieurs membres de sa famille ainsi qu'elle-même sont atteints de varices des membres inférieurs.

A part une furonculose généralisée contractée à l'âge de 15 ans, la malade a toujours joui d'une excellente santé et a accompli son travail de ménagère et d'ouvrière en usine de façon régulière et sans effort.

Elle se marie à l'âge de 20 ans. Bientôt les conditions de vie du ménage deviennent précaires et la situation familiale difficile. Un mari buveur invétéré et 5 enfants à élever causent à la malade de nombreux soucis. Souvent sujette aux dépressions, c'est à ces circonstances qu'elle attribue les troubles dont elle se plaint actuellement.

L'interrogatoire nous apprend que Madame M. a elle-même apprécié le vin mais qu'elle n'en a jamais abusé. Il semble pourtant que les excès alcooliques aient été là aussi assez fréquents et prononcés.

L'affection pour laquelle elle entre à la Clinique a débuté insidieusement cinq à six mois auparavant. A cette époque la malade note l'apparition d'oedèmes malléolaires vespéraux qu'elle attribue aux troubles circulatoires veineux des membres inférieurs

dont elle souffre déjà depuis fort longtemps.

Progressivement apparaissent une dyspnée d'effort assez marquée et une nycturie de deux à trois fois. L'appétit est presque nul et la malade maigrit d'environ 10 kg. Cette anorexie est accompagnée d'une intolérance gastrique importante puisque la patiente vomit presque quotidiennement et après chaque repas. Le sommeil est mauvais, fréquemment entrecoupé de cauchemars. Cette symptomatologie oblige Madame M. à quitter son travail et à consulter un médecin qui nous l'envoie le 13 octobre 1954.

Examen clinique. L'état de nutrition est assez satisfaisant. Le poids de la malade est de 46 kg pour une taille de 149 cm. Son teint est nettement subictérique. Au niveau des pommettes on observe de nombreuses ectasies capillaires. La pilosité axillaire et pubienne est clairsemée, les téguments sont souples. Aux membres inférieurs la peau prend par places une couleur ocre. On remarque en outre d'importantes varices et une coloration violacée, en plaques, de l'extrémité des membres supérieurs et inférieurs. L'œdème malléolaire est discret.

La température rectale est normale.

L'examen du cœur ne montre rien de particulier. La tension artérielle humérale est de 125/80 mm. de Hg, le pouls régulier à 84 par minute. L'auscultation pulmonaire révèle quelques râles de stase aux deux bases.

Au status digestif, on note tout d'abord l'absence d'une glossite typique. L'abdomen est volumineux en comparaison de la taille de la malade et sa paroi est le siège d'une légère circulation

collatérale. La percussion du foie permet de constater une importante hépatomégalie puisque la matité hépatique dépasse le rebord costal de deux travers de main. A la palpation de cet organe on observe que sa surface est lisse, son bord tranchant, sa consistance ferme. Il n'y a pas d'ascite. La rate est impalpable mais paraît elle aussi augmentée de volume.

Quelques signes discrets de polynévrite sont notés à l'examen du système nerveux.

Le diagnostic clinique proposé à l'entrée de la malade est donc d'alcoolisme chronique s'accompagnant d'une cirrhose hépatique au stade hypertrophique.

Examens de laboratoire.

Formule sanguine :

Globules rouges 2.900.000 par mmc.

Caractères : normocytes
microcytes
macrocytes

Hémoglobine 80%

Index colorimétrique 1,37

Diamètre globulaire 8,5 μ

Globules blancs 16.450 par mmc.

Caractères : noyaux normalement segmentés
protoplasma orthochrome
Granulations moyennes et grossières

Neutrophiles non seg. 23,5%

Neutrophiles seg. 71,5%

Eosinophiles 0

Basophiles 1%

Monocytes 0,5%

Lymphocytes 3,5%

Thrombocytes 176.640 par mmc.

Examen de la crase sanguine :

Temps de saignement : 2 min. 30 sec.

Temps de coagulation : 11 min. 15 sec.

Temps de Quick : 18 sec. (témoin 14 sec.)

Temps de Soulier : 40 min. (témoin 14 min.)

Médullogramme :

Cellules du réticulum :

Plasmocytaires 2,0

Lymphoïdes 1,5

Erythropoïèse :

Proérythroblastes 1,0

Erythroblastes :

Basophiles 8,0

Polychromatophiles 5,5

Oxyphiles 23

Grandeur : normo et macroblastes

Leuco- et lymphopoïèse :

Myéloblastes 0

Myélocytes :

Jeunes 1,0

Demi-mûrs 14,0

Mûrs 10,5

Métamyélocytes 11,5

Neutrophiles :

non seg. 32,0

seg. 17,0

Eosinophiles 1,5

Basophiles 1

Monocytes 3,5

Lymphocytes 8

Mégacaryocytes peu nombreux

Appréciation : la richesse cellulaire est moyenne. L'érythropoïèse est bonne et l'on constate avant tout la présence de normo- et de macroblastes. Il n'y a pas de mégaloblastes. La myélopoïèse se traduit surtout par une richesse en myélocytes demi-mûrs. Le nombre des métamyélocytes est élevé et les neutrophiles non segmentés géants sont nombreux. Les mégacaryocytes sont assez rares mais présentent des caractères normaux.

Certaines valeurs du chimisme sanguin sont pathologiques.

C'est ainsi que nous notons un taux de cholestérol total abaissé à 94 mg/100 cc, un icterus index plus élevé que normalement, à 12, et enfin un taux de potassium bas à 3,0 mEq/litre.

Ce sont avant tout d'importants troubles protidiques qui attirent l'attention. Les divers tests de floculation sont tous positifs (réaction de Takata, test au formol-gel à 40°, test au thy-

mol et à la céphaline-cholestérol), la vitesse de sédimentation globulaire est à 37 et 73 mm en 1 et 2 heures.

L'électrophorèse sur papier nous donne les résultats suivants :

	<u>Valeur %</u>		<u>Valeur (g/100 cc)</u>	
	Normales	Trouvées	Normales	Trouvées
Albumine	50-55	32,85	3,5 -3,85	1,71
globulines	4-8	7,1	0,28-0,56	0,37
globulines	8-12	10,95	0,56-0,94	0,57
globulines	11-14	17,05	0,77-0,98	0,89
globulines	18-22	32,05	1,26-1,54	1,66
Globulines totales	45-50	67,15	3,15-3,50	3,49

L'examen des urines permet de déceler de l'urobiline et de l'urobilinogène en grande quantité, tandis que dans le sédiment urinaire on note la présence de nombreux leucocytes.

L'examen des selles est normal, le sang y est absent.

Dans le suc gastrique il y a absence d'acide chlorhydrique libre après injection de 0,5 mg de chlorhydrate d'histamine, l'acidité totale ne dépasse pas 0,76 g/l.

Le tracé électrocardiographique est celui d'une tachycardie sinusale accompagnée d'importantes altérations de la phase de repolarisation.

Diagnostic définitif : alcoolisme chronique, cirrhose hépatique au stade hypertrophique, anémie hyperchrome macrocytaire, achlorhydrie gastrique.

Evolution et traitement.

Dès le lendemain de son hospitalisation la malade est mise à un traitement de protection hépatique comprenant des acides aminés, des extraits de foie ainsi que des vitamines du groupe B.

Un régime riche en protéines et pauvre en graisses est prescrit.

Une semaine après son entrée dans le service, la malade présente un épisode de diarrhées liquides et fétides coïncidant avec une aggravation sensible de l'état clinique. Un épisode de fièvre n'est que peu influencé par les antibiotiques.

Les jours suivants la patiente est apathique et somnolente puis sombre peu à peu dans un coma profond. L'exitus survient en hyperthermie neuf jours après l'admission dans le service.

Examen anatomo-pathologique. 1. Foie : cirrhose lisse hypertrophique, stéatose évoluant en atrophie jaune.

Histologiquement le parenchyme est complètement remanié. Les trames fibreuses sont importantes et dessinent de nombreux pseudo-lobules. Sur toute l'étendue de la coupe il existe une nécrose importante des cellules hépatiques. Autour des espaces de Kiernan quelques cellules contiennent des pigments biliaires. La stéatose est massive et on observe quelques petites plages hémorragiques. La réaction inflammatoire est peu importante.

2. Varices œsophagiennes : circulation collatérale développée surtout au niveau du grand épiploon.

3. Rate : assez volumineuse et diffluente.

4. Moelle osseuse : anémie aplastique macrocytaire.

5. Estomac : gastrite érosive.

6. Poumons : bronchite et bronchiolite purulentes avec début de broncho-pneumonie à droite. Alvéolite torpide des deux côtés. Stase, oedème et fibrose pulmonaires.

7. Coeur : dilatation globale des cavités sans hypertrophie. La dilatation est plus marquée à gauche qu'à droite. Le myo-

carde est oedématié et lipomateux.

DISCUSSION

1. Historique.

Selon STURGIS, c'est en 1936 que WILKINSON et ISRAELS ont décrit le premier cas d'anémie macrocytaire hyperchrome associée à une cirrhose hépatique. La même année pourtant WINTROBE (23), dans un important travail sur ce sujet, signale 18 cas de macrocytose au cours de cirrheses du foie d'étiologies diverses.

Depuis lors plusieurs auteurs se sont intéressés à ce problème et les publications parues à ce sujet ces dernières années sont de plus en plus nombreuses.

Citons en particulier le travail de JALILI et collaborateurs qui dans leur statistique observent que le 45,5 p. cent des cirrheses s'accompagne d'une anémie macrocytaire tandis que JARROLD et VILTER sur 30 cas de cirrhose découvrent cinq fois une hémopathie de ce type. Ces mêmes auteurs faisant à ce sujet une revue de la littérature notent que ce pourcentage varie de 18 à 88 selon les travaux.

Mais la cirrhose n'est pas la seule maladie du foie pouvant s'accompagner d'une anémie hyperchrome macrocytaire. Cette dernière est signalée chez de nombreux malades par MEULENGRACHT et GORMSEN au cours d'une épidémie d'hépatite au Danemark. WINTROBE (24) étudiant en 1952 l'image hématologique de 132 malades atteints de diverses affections hépatiques chroniques la découvre dans le 32,6 p. cent des cas. Mais cet auteur prétend lui aussi que c'est dans la cirrhose qu'elle est le plus fréquemment observée.

2. Nosologie.

Etant donné le nombre assez important de cas signalés on peut admettre actuellement que l'association de cirrhose hépatique et d'anémie macrocytaire hyperchrome n'est pas due au hasard. La majorité des auteurs est d'accord sur ce point.

Le problème qui prête à discussion est d'ordre différent. La question importante est de savoir si l'on peut distinguer cette anémie hyperchrome de l'anémie pernicieuse classique. En d'autres termes, le sujet de discussion est de reconnaître s'il s'agit de deux affections bien distinctes l'une de l'autre mais coexistant chez le même malade ou si au contraire l'hémopathie fait partie intégrante, dans certains cas, du tableau clinique de la cirrhose du foie et ne peut en être séparée.

WINTROBE (25) ainsi que d'autres auteurs prétendent que l'anémie hyperchrome observée au cours de la cirrhose hépatique n'a rien de commun avec l'anémie de Biermer. Cet auteur constate qu'une cirrhose hépatique et une anémie pernicieuse typique peuvent très bien se manifester chez le même sujet, mais que dans la majorité des cas il s'agit d'une anémie macrocytaire hyperchrome d'un type différent. Pour cet auteur, un des caractères importants permettant de les différencier l'une de l'autre serait la présence dans le suc gastrique du facteur intrinsèque.

MOVITT (11) partage l'avis de WINTROBE et soutient qu'il ne s'agit pas d'une anémie pernicieuse typique. Pour lui le critère de distinction serait non pas l'absence de mégalo blastes observée par quelques auteurs, mais bien plutôt la découverte dans le liquide gastrique d'acide chlorhydrique libre en quantité normale ou

parfois même excessive. A ce sujet signalons en résumé les examens de laboratoire observés par cet auteur chez ses malades.

Tableau I

	Cas I	Cas II	Cas III
Globules rouges	500.000	2.880.000	1.700.000
Anisocytose	Modérée	Modérée	Modérée
Macrocytose	Modérée	Modérée	Modérée
Vol. globul. moyen	150 microns ³	115 microns ³	118 microns ³
Contenu globul. moyen en Hb	38 microgr.	39 microgr.	38,3 microgr.
Concentration moy. en Hb par gl.r.	26 %	33 %	-
Hémoglobine	2,0 g	11,2 g	7,7 g
Réticulocytes	0,9 %	-	3,0 %
Hémolyse	Normale	-	-
Globules blancs	3.600	10.000	6.150
Plaquettes	140.000	-	-
Fonction médullaire	Prolifération mégalo-blastique avec 21% de mégalo-blastes	Prolifération mégalo-blastique avec 15% de mégalo-blastes	Prolifération mégalo-blastique avec 10% de mégalo-blastes
Sérum-albumines	3,3 gm%	3,6 mg%	2,7 gm%
Globulines	1,6 gm%	1,5 gm%	2,1 gm%
Réaction au thymol	4 unités	-	21 unités
Réaction à la céphaline-cholestérol	1 +	+ -	2 +
Icterus index	20 unités	-	-
Bilirubine sérique	2 mg%	-	3 mg%
Cholestérol total	72 mg%	-	-
Cholestérol libre	24 mg%	-	-
Temps de prothrombine	100% normal	-	-
Réaction de Wassermann	Négative	Négative	Négative
Acide chlorhydrique libre	250	300	150
Biopsie hépatique	Cirrhose portale	Cirrhose portale	-

A l'instar des auteurs précédents, WILKINSON et ISRAELS reconnaissent un caractère bien spécifique au type d'anémie dont nous nous occupons et qu'ils dénomment "achrestic anemia" (anémie par inutilisation). Pour eux la différenciation peut en outre être établie au moyen d'une simple épreuve thérapeutique. Tandis que l'anémie pernicieuse - étant donné le manque d'élaboration du facteur intrinsèque observé dans cette affection - répond toujours favorablement au traitement par les extraits hépatiques, l'anémie macrocytaire des cirrhotiques y est tout à fait réfractaire puisque dans cette hémopathie le facteur intrinsèque, bien que présent, ne peut être utilisé judicieusement. WINTROBE (24) en revanche n'est pas du même avis car il a observé chez ses malades une poussée réticulocytaire importante après hépatothérapie.

Partageant l'avis de la plupart des auteurs, nous pensons que l'anémie hyperchrome macrocytaire observée dans certains cas de cirrhose hépatique doit être nettement différenciée de l'anémie de Biermer.

Nous sommes persuadés que malgré l'absence d'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique, il ne s'agit pas chez notre malade d'une anémie pernicieuse. D'une part, la mégalo-cytose a toujours fait défaut aussi bien dans le sang que dans la moelle osseuse et d'autre part, la thérapeutique intensive par les extraits hépatiques a entièrement échoué.

3. Etiologie et pathogénie.

L'étude nosologique de l'affection qui nous intéresse n'est pas la seule à poser de nombreux problèmes.

L'étiologie aussi bien que la pathogénie et la physiopathologie de l'anémie macrocytaire des cirrhotiques sont encore fort discutées et pour l'instant il existe presque autant d'avis que d'auteurs. Ce fait prouve que l'origine de cette affection est encore loin d'être connue.

La recherche d'une cause possible et d'un mécanisme pathogénique probable a suscité plusieurs expériences cliniques ainsi que divers travaux expérimentaux.

Parmi les premières, notons l'observation de WINTROBE (23) qui administre à un sujet atteint de maladie de Biermer, des extraits de foie purifiés d'un malade décédé de cirrhose hépatique compliquée d'une anémie mycrocytaire hyperchrome. Cette thérapeutique n'amène aucune poussée réticulocytaire tandis que des extraits de foie d'un malade décédé en atrophie jaune aiguë se montrent parfaitement efficaces. L'auteur admet que l'anémie hyperchrome survient chez un cirrhotique au moment où tout principe hématopoïétique stocké au niveau du foie a été utilisé. Une nouvelle mise en réserve est rendue impossible par l'affection hépatique. Cette dernière, selon l'expérience de l'auteur, doit non seulement léser la totalité des cellules nobles, mais évoluer de façon chronique pour permettre la déperdition progressive du facteur hématopoïétique.

WHITBY et BRITTON prétendent également que le mauvais état du foie empêche l'accumulation du principe antipernicieux dans

cet organe. Mais SCHIFF et collaborateurs, au cours de dosages minutieux, ont pu mettre en évidence ce facteur dans le foie de sujets décédés d'affections hépatiques chroniques. Ces auteurs ainsi que MOVITT (11) pensent que le foie est non seulement un organe de dépôt du principe antipernicieux, mais que cette glande intervient activement dans son élaboration.

MOVITT (12) fonde son hypothèse sur une série d'expériences faites sur des embryons d'amblystomes. Après avoir détruit l'ébauche hépatique il voit apparaître chez ces animaux une anémie macrocytaire. Traitée par des extraits hépatiques, ces axolotls conservent leur hémopathie, mais leur anémie se corrige rapidement dès que l'on procède à des greffes de foie frais. Il semble donc bien établi que le foie n'est pas uniquement un organe de réserve pour le principe antipernicieux, mais que la cellule hépatique contribue à sa synthèse.

Les expériences que SHUMAKER et WINTROBE ont entreprises chez le lapin tendent à démontrer le rôle joué par la cirrhose dans l'apparition de l'anémie macrocytaire. Ces auteurs, désirant obtenir une cirrhose expérimentale, injectent à leurs animaux du tétrachlorure de carbone. Au bout d'un certain temps le tableau sanguin se modifie et prend la forme d'une anémie macrocytaire. La moelle osseuse s'hyperplasia et présente une macrocytose évidente. Aucun mégalo-blaste n'est observé.

Dans son travail, PLUM critique surtout la technique des auteurs précédents. Selon lui le tétrachlorure de carbone agit non seulement sur le foie mais également sur la moelle osseuse, ce qui

diminue considérablement la valeur de l'expérience.

Pour obtenir une cirrhose hépatique, cet auteur évite l'injection de substances toxiques capables de lésier d'autres organes que le foie. C'est, chez le lapin, la ligature du canal cholédoque qui semble être un des meilleurs moyens pour obtenir un dommage hépatique important et permanent. La mortalité post-opératoire est élevée et de nombreux animaux meurent dans un état de coma hépatique. Les survivants développent environ vingt-huit jours après l'intervention une anémie macrocytaire évidente, preuve en soit l'augmentation sensible du diamètre globulaire. Tandis qu'avant l'expérience ce dernier est de $6,54\mu$ à $6,72\mu$, il est de $6,98\mu$ à $7,33\mu$ après l'opération. Simultanément apparaît une splénomégalie et la moelle osseuse présente une nette hyperplasie. L'examen pathologique des animaux d'expérience révèle un foie hypertrophié, dur, friable et fibreux. L'auteur note que ce type d'anémie est superposable à celui observé chez l'homme au cours d'affections hépatiques graves et prolongées.

D'autres travaux proposent des hypothèses basées sur des observations fort différentes des précédentes.

Pour HUANG et WANG, c'est avant tout la rate qui intervient dans le mécanisme physiopathologique de l'anémie macrocytaire des cirrhotiques. Ces auteurs, après la description de 32 cas de cirrhose dont deux s'accompagnent d'anémie macroglobulaire, reprennent le problème de l'étiologie et de la pathogénie de cette affection sanguine. Il existe pour eux, parmi les auteurs, une grande confusion dans l'interprétation de la formule sanguine. Fréquemment des macrocytes sont pris pour des mégalocytes et vice-

versa. C'est aux globules rouges pathologiques de la maladie de Biermer que l'on doit réserver les termes de mégaloocytes et de mégaloblastes. Cette affection a pour origine une déficience du facteur hématopoïétique. Les anémies macrocytaires observées dans certaines anémies aplastiques, lors d'hémolyses importantes ou encore au cours de diverses affections hépatiques par exemple ne sont, en revanche, jamais dues à un défaut ou à un manque de ce principe. Ces maladies s'accompagnent la plupart du temps d'une hyperplasie du tissu hématopoïétique dans lequel on cherchera en vain les mégaloblastes. On y découvrira des normoblastes hyperplasiés nettement différents des hématies atypiques de l'anémie de Biermer. La présence de ces cellules dans la moelle osseuse n'indique jamais un manque ou une absence du principe hématopoïétique. Pour HUANG et WANG, l'hyperplasie médullaire accroît l'utilisation de ce facteur et ce dernier se trouve bientôt en quantité insuffisante pour répondre aux besoins croissants de la moelle osseuse hyperplasiée. C'est alors qu'apparaissent dans cet organe les macroblastes. Le déficit en principe hématopoïétique n'est donc que relatif et secondaire à une augmentation des fonctions médullaires.

L'hypothèse pathogénique de ces auteurs est donc la suivante : la cause déclenchant l'apparition de l'hémopathie serait une stase splénique que l'on observe constamment chez les cirrhotiques atteints d'anémie hyperchrome. L'engorgement de cet organe provoquerait une augmentation de la fragilité érythrocytaire et une destruction accrue de globules rouges ainsi que HEINLE & collaborateurs et TSAI & collaborateurs l'ont signalé. Lorsque

cette destruction est modérée, l'hyperplasie médullaire n'est que faible et l'anémie prend une forme normochrome et normocytaire. Mais lorsque dans la rate un nombre plus considérable d'hématies est détruit, l'hyperplasie de la moelle osseuse devient plus importante. La demande en facteur hématopoïétique est de ce fait accrue, les réserves s'épuisent rapidement et les macrocytes apparaissent dans le sang.

Les auteurs relèvent à ce propos que contrairement à la théorie du manque d'élaboration du facteur intrinsèque, leur hypothèse est compatible avec les résultats obtenus par SCHIFF & collaborateurs qui, dans le foie de malades atteints de cirrhose et d'anémie macrocytaire, ont mis en évidence le facteur antipernicieux. La lésion hépatique ne provoquerait donc ni stockage insuffisant ni synthèse défectueuse de ce dernier.

Pour HUANG et WANG il serait intéressant de poursuivre les recherches dans ce sens et surtout d'établir une relation entre l'importance de la splénomégalie et l'intensité de la macrocytose.

Bien que fort intéressante, l'hypothèse de ces auteurs ne satisfait pas entièrement et paraît sujet à quelques critiques. Pourquoi n'observe-t-on pas l'apparition d'une anémie macrocytaire chaque fois qu'il se produit au niveau de la rate une destruction accrue de globules rouges ? Pourquoi à l'opposé de la maladie de Biermer - la thérapeutique par les extraits de foie n'influence-t-elle pas favorablement la formule sanguine de ces malades ? Il semblerait au contraire qu'étant donné la demande exagérée

en facteur hématopoïétique, un traitement par les extraits hépatiques ou par le foie crû, contenant ce principe, devrait se montrer efficace.

Citons en dernier lieu la théorie pathogénique proposée par MEULENGRACHT et GORMSEN qui, au cours d'une épidémie d'hépatite ictérogène observent chez un grand nombre de leurs malades, l'apparition d'une anémie macrocytaire.

Ces auteurs remarquent que l'augmentation du diamètre globulaire moyen n'est pas due à la présence de mégalo blasts ni de mégalo cytes, mais qu'il s'agit bien d'une anémie macrocytaire pure. Puisque cette macrocytose n'est pas en rapport direct avec l'intensité de l'ictère, il ne semble pas que le taux élevé de bilirubine joue un rôle dans la formation de ces hématies atypiques. Il se pourrait en revanche que le sérum de ces malades contienne une autre substance modifiant la pression osmotique à l'intérieur des globules rouges et provoque par ce mécanisme l'apparition dans le sang de cellules plus grandes. A notre connaissance, aucune recherche ultérieure n'a été entreprise pour vérifier cette hypothèse.

Le problème de l'étiologie et de la physiopathologie des anémies macrocytaires des cirrhotiques est loin d'être résolu. Ainsi que nous l'avons brièvement esquissé, les avis sont fort divergents et les hypothèses très différentes les unes des autres.

D'après les connaissances actuelles il semble bien qu'à l'origine du trouble de l'hématopoïèse se trouve au niveau du foie

un défaut dans l'élaboration du facteur antipernicieux ou d'un principe voisin. Les expériences de MOVITT et de WINTROBE sont là pour le prouver. Il ne faut pourtant pas perdre de vue qu'une grande partie des cirrhotiques sont des alcooliques chroniques. L'appétit de ces malades est en général fortement diminué et les carences alimentaires souvent évidentes. Ne pourrait-on alors rapprocher ce genre d'hémopathie du groupe des anémies macrocytaires de nutrition dans lesquelles c'est le manque d'apport du facteur extrinsèque qui joue un rôle primordial ? Nous ne prétendons pas que l'anémie dont nous nous occupons soit superposable à celle observée dans les états de dénutrition, mais il se peut que le manque d'alimentation, fréquent chez les cirrhotiques, joue un rôle dans le mécanisme pathogénique complexe de l'anémie macrocytaire hyperchrome.

TRAITEMENT

La thérapeutique de l'anémie hyperchrome des cirrhotiques est décevante.

JALILI & collaborateurs administrent sans succès des extraits de foie crû et de foie raffiné ainsi que de l'acide folique. Les malades de WHITBY et BRITTON éprouvent après ce traitement une légère amélioration, mais les rechutes, de plus en plus graves, viennent compromettre leur avenir. DAVIS et BROWN prétendent que l'action de l'hépatothérapie peut être grandement renforcée par l'adjonction de choline administrée par voie intraveineuse. GOLDHAMMER signale au contraire que cette méthode est dépourvue de toute efficacité dans les cas de cirrhose avancée.

BENHAMOU, pour obtenir une amélioration de la formule sanguine, propose l'administration d'acides aminés soufrés et de méthionine. STEIGMANN, à l'instar de l'auteur précédent, prescrit des acides aminés et des extraits de foie et suggère qu'il ne faut pas seulement se borner à cette médication, mais prévoir chez ces malades un régime riche en protéines, pauvre en graisses et additionné de vitamines en quantité suffisante.

Nous partageons entièrement l'avis de ce dernier auteur, mais dans notre cas personnel, nous avons vu que malgré les précautions diététiques associées à un traitement de protection hépatique intensif, l'exitus n'a pu être évité.

RESUME ET CONCLUSIONS

A propos d'une observation personnelle, nous avons discuté dans ce travail la nosologie, l'étiologie et la pathogénie d'une anémie hyperchrome macrocytaire qui parfois fait partie du tableau clinique de la cirrhose hépatique.

On a souvent confondu cette hémopathie avec la maladie de Biermer. Actuellement la majorité des auteurs reconnaît à l'anémie macrocytaire hyperchrome des cirrhotiques un caractère autonome. La distinction de ces deux affections sanguines se base avant tout sur les faits suivants :

1. Absence d'une glossite typique.
2. Absence d'un véritable syndrome neuro-anémique.
3. Absence de mégalo blastes et de mégalo cytes dans la moelle osseuse et le sang périphérique.
4. Présence d'acide chlorhydrique libre et de facteur intrinsèque dans le suc gastrique.
5. Présence dans le foie du principe antipernicieux.
6. Résistance au traitement par les extraits hépatiques.

L'étiologie et la pathogénie de cette hémopathie demeurent encore mystérieuses.

Une hypothèse suggère qu'il s'agit, au niveau du foie, d'un défaut de stockage du principe antipernicieux. Cette idée ne semble pas pouvoir être retenue puisque SCHIFF et collaborateurs ont pu déceler dans cet organe la présence de ce facteur. Une autre théorie se base sur un défaut d'élaboration du principe hématopoïétique tandis qu'une troisième prétend que la rate joue un rôle pri-

mordial dans l'apparition de ce genre d'anémie.

Des études plus systématiques et plus approfondies devront être entreprises pour permettre une conclusion définitive. A notre avis il se pourrait que l'état de carence alimentaire dans lequel se trouvent la plupart de ces malades contribue à la genèse de cette hémopathie encore mal connue.

Bibliographie

1. BENHAMOU E. : Les Anémies. Traité de Médecine, Paris, Masson et Cie., 12, 69-70, 1949.
2. BOYD W. : A Textbook of Pathology. Philadelphia, Lea & Febiger, 770, 1953.
3. COLEMAN P.N. : Cirrhosis of the liver presenting as severe anemia. Brit. M.J. 2, 858-859, 1948.
4. DAVIS L.J., BROWN A. : The Megaloblastic Anemias. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 66-67, 1953.
5. GOLDDHAMMER M. : Liver extract therapy in cirrhosis of the liver. Arch. Int. Med. 53, 54-57, 1934.
6. HEINLE R.W., CASTLE W.B., ROSE F.A. : cité par Huang K. et Wang H.
7. HUANG K., WANG H. : Anemia associated with cirrhosis of the liver. Arch. Int. Med. 84, 958-964, 1949.
8. JALILI M., DEMARCHI M., ABDULGHANI A.R. : Hematological studies on cirrhosis of the liver. J. Roy. Egyptian M.A. 35, 427-447, 1952.
9. JARROLD T., VILTER R.W. : Hematological observations in patients with chronic hepatic insufficiency. J. Clin. Invest. 28, 286-292, 1949.
10. MEULENGRACHT E., GORMSEN H. : Blood and bone marrow in infective subacute and chronic atrophy of the liver. Blood 3, 1416-1425, 1948.

11. MOVITT E.R. : Megaloblastic bone marrow in liver disease. Am. J. Med. 7, 145-149, 1949.
12. MOVITT E.R. : Megaloblastic erythropoiesis in patients with cirrhosis of the liver. Blood 5, 468-477, 1950.
13. PLUM C.M. : Experimentally produced liver fibrosis with red blood cell macrocytosis in rabbits. Acta path. et microbiol. Scand. 30, 90-97, 1952.
14. ROSENBERG E.H., WALTERS A. : Macrocytic anemia in liver disease particularly cirrhosis. Am. J.M. Sc. 192, 86-97, 1936.
15. SCHIFF L., RICH M.L., SIMON S.D. : The hematopoietic principle in the diseased human liver. Am. J.M. Sci. 196, 313-321, 1938.
16. SHUMAKER H.B., WINTROBE M.M. : Morphological changes in blood associated with experimentally produced hepatic damage. Bull. Johns Hopkins Hosp. 58, 343-377, 1936.
17. STEIGMAN F. : Efficacy of lipotropic substances in treatment of cirrhosis of the liver J.A. M.A. 137, 239-242, 1948.
18. STURGIS C.C. : Hematology. Springfield, Illinois, C.C. Thomas Publishers, 265-266, 1948.
19. STURGIS C.C. : The Cyclopedia of Medicine, Surgery, & Specialities. Philadelphia, F.A. Davis Co. 6, 593, 1953.
20. TSAI C., LEE J.S., WU H. : cité par Huang K. et Wang H.
21. WILKINSON J.F., ISRAELS M.C.G. : New observations on aetiology and prognosis of achrestic anemia. Quart. J. Med. 9, 163-176, 1940.
22. WHITBY L.E.H., BRITTON C.J.C. : Disorders of the Blood. London, J. & A. Churchill Ltd., 279-281, 1953.

23. WINTROBE M.M. : Relation of diseases of the liver to anemia.
Arch. Int. Med. 57, 289-306, 1936.
24. WINTROBE M.M. : Clinical Hematology. Philadelphia, Lea & Febiger,
483-484, 1951.
25. WINTROBE M.M. : Practice of Medicine. Hagerstown, Maryland,
W.F. Prior Company, Inc. 6, 839, 1952.

